

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
22 janvier 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/007441 A2(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 323/66(74) Mandataire : SANTARELLI S.A.; 14, avenue de la
Grande Armée, F-75017 Paris (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002242(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2003 (16.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(30) Données relatives à la priorité :
02/08977 16 juillet 2002 (16.07.2002) FR
03/03425 20 mars 2003 (20.03.2003) FR

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
FOURNIE-ZALUSKI, Marie-Claude [FR/FR];
16, avenue de Bouvines, F-75011 Paris (FR).
LLORENS-CORTES, Catherine [FR/FR]; 9, avenue de la Promenade, F-91440 Bures sur Yvette (FR). ROQUES, Bernard, P. [FR/FR]; 38, rue Canabis, F-75014 Paris (FR).(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF 4,4'-DITHIOBIS-(3-AMINOBUTANE-1-SULPHONATES) AND COMPOSITIONS
CONTAINING SAME(54) Titre : DERIVES DE 4,4' -DITHIOBIS- (3-AMINOBUTANE-1-SULFONATES) NOUVEAUX ET COMPOSITIONS LES
CONTENANT

(57) Abstract: The invention relates to the bis-hydrochloride of 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1- sodium sulphonate) and the bis-trifluoroacetate of 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulphonate of 2,2-dimethylpropyl). The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising one of said compounds and to the use of one of said compounds for the production of a medicament. The invention is suitable for use in a treatment method for hypertension and indirectly- or directly-linked illnesses.

WO 2004/007441 A2

(57) Abrégé : L'invention concerne le bis-chlorhydrate de 4,4' -dithiobis- (3-aminobutane-1-sulfonate de sodium) et le bis-trifluoracétate de de 4,4' -dithiobis- (3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle). Elle concerne également une composition pharmaceutique comprenant un de ces composés et l'utilisation d'un de ces composés pour la production d'un médicament. Application : utilisation dans une méthode de traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou directement liées.

Dérivés de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant.

La présente invention a pour objet des composés nouveaux, des procédés pour la préparation de ces composés, des formulations pharmaceutiques comprenant ces composés, et l'utilisation de ces composés en thérapeutique. La 5 présente invention concerne en particulier des composés qui sont utiles dans le traitement et la prévention de l'hypertension artérielle primaire et secondaire, d'un ictus, de l'ischémie myocardique, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale, de l'infarctus du 10 myocarde, d'une maladie vasculaire périphérique, de la protéinurie diabétique, du syndrome X et du glaucome.

L'hypertension artérielle est une affection dont les causes restent généralement inconnues. Des facteurs extrinsèques qui peuvent participer comprennent l'obésité, 15 un mode de vie sédentaire, l'absorption excessive d'alcool ou de sel et le stress. Des facteurs intrinsèques suggérés en tant que facteurs jouant un rôle comprennent la rétention de fluide, l'activité du système nerveux sympathique et la constriction des vaisseaux sanguins. 20 L'hypertension artérielle peut contribuer directement ou indirectement à des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

Le traitement de l'hypertension artérielle comprend l'utilisation d'agents diurétiques, d'agents de 25 blocage adrénnergique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs d'angiotensine, d'antagonistes du calcium et de vasodilatateurs directs. Il est souhaitable d'identifier 30 des composés supplémentaires pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Les présents inventeurs ont identifié des composés nouveaux qui sont efficaces dans la réduction de l'hypertension artérielle et qui, ainsi, sont utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies 35 auxquelles elle contribue indirectement et directement.

En conséquence, la présente invention comprend les composés suivants :

4,4'-dithiobis-(sel de sodium d'acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ;

5 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthyl-propyle).

Dans un autre aspect, la présente invention décrit une méthode pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement et 10 directement apparentées, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de la présente invention. Dans un autre aspect, la présente invention propose des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de la présente 15 invention, de préférence en association avec un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un ou plusieurs composés de la présente invention à des fins d'utilisation en thérapeutique, et en particulier 20 en médecine humaine.

Dans un autre aspect, la présente invention propose l'utilisation d'un ou plusieurs composés de la présente invention pour la production d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de 25 maladies indirectement et directement apparentées.

Dans un autre aspect, la présente invention propose une méthode de traitement d'un patient souffrant d'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement apparentées, comprenant l'administration d'une 30 quantité thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs composés de la présente invention.

La figure 1 démontre l'effet du composé de l'Exemple 1 sur la pression sanguine chez des rats hypertensifs.

35 La présente invention propose des méthodes pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle

et de maladies auxquelles l'hypertension artérielle contribue directement ou indirectement. Ces maladies comprennent des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

5 En particulier, les maladies comprennent l'hypertension artérielle primaire et secondaire, un ictus, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, la protéinurie diabétique, le syndrome X et
10 le glaucome.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "composé de la présente invention" désigne un composé décrit ci-dessus ou un de ses sels ou produit de solvatation pharmaceutiquement acceptable.

15 L'homme de l'art reconnaîtra que des stéréocentres existent dans les composés de la présente invention. En conséquence, la présente invention comprend tous les stéréo-isomères et isomères géométriques possibles des composés de formule (I) et comprend non seulement des
20 composés racémiques mais également les isomères optiquement actifs. Lorsqu'un composé de formule (I) est désiré sous forme d'un énantiomère unique, il peut être obtenu par résolution du produit final ou par synthèse stéréospécifique à partir de la matière de départ
25 isomériquement pure ou bien de n'importe quel intermédiaire convenable. La résolution du produit final, d'un intermédiaire ou d'une matière de départ peut être effectuée par n'importe quel procédé convenable connu dans ce domaine. Voir, par exemple, *Stereochemistry of Carbon Compounds* par E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) et *Tables of Resolving Agents* par S. H. Wilen. En outre, dans les cas où
30 des formes tautomères des composés de formule (I) sont possibles, la présente invention est destinée à comprendre toutes les formes tautomères des composés.

35 Le spécialiste de la chimie organique notera que de nombreux composés organiques peuvent former des

complexes avec des solvants dans lesquels ils ont été amenés à réagir ou à partir desquels ils sont précipités ou cristallisés. Ces complexes sont connus sous le nom de "produits de solvatation". Par exemple, un complexe avec 5 l'eau est connu sous le nom de "hydrate". Les produits de solvatation du composé de formule (I) entrent dans le cadre de la présente invention.

Le spécialiste de la chimie organique notera également que de nombreux composés organiques peuvent 10 exister sous plus d'une forme cristalline. Par exemple, la forme cristalline peut varier d'un produit de solvatation à l'autre. Ainsi, toutes les formes cristallines des composés de la présente invention ou de leurs produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables sont incluses 15 dans le cadre de la présente invention.

L'homme de l'art notera également que, en plus de l'utilisation sous forme du composé mère, les composés de la présente invention peuvent être également utilisés sous forme de leur sels ou produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables. Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la présente invention comprennent des sels classiques formés à partir d'acides ou 20 de bases inorganiques ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que des sels d'ammonium quaternaire. Des exemples plus spécifiques de sels d'acides convenables comprennent les sels formés avec les acides chlorhydrique, 25 bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, perchlorique, fumrique, acétique, propionique, succinique, glycolique, formique, lactique, maléique, tartrique, citrique, palmoïque, malonique, hydroxymaléique, phénylacétique, glutamique, benzoïque, salicylique, fumrique, toluènesulfonique, méthanesulfonique, naphtalène-2- 30 sulfonique, benzènesulfonique, hydroxy-naphtoïque, iodhydrique, malique, stéroïque, tannique, etc. D'autres 35 acides tels que l'acide oxalique, bien que n'étant pas en

eux-mêmes pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utiles dans la préparation de sels utiles comme intermédiaires dans l'obtention des composés de la présente invention et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Des exemples plus spécifiques de sels basiques convenables comprennent les sels de sodium, de lithium, de potassium, de magnésium, d'aluminium, de calcium, de zinc, de N,N'-dibenzyléthylène-diamine, de chloroprocaine, de choline, de diéthanolamine, d'éthylènediamine, de N-méthylglucamine et 10 de procaine. Des références ci-après à un composé conforme à la présente invention concernent à la fois les composés de formule (I) et leurs sels et produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables.

15 Par exemple, les formes de sels préférées comprennent :

le bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium) ;

le bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle) .

20 Les composés de la présente invention et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont administrés convenablement sous forme de compositions pharmaceutiques. Ces compositions peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation de manière classique en mélange avec 25 un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables. Le ou les supports doivent être "acceptables" en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le sujet les recevant.

30 Bien qu'il soit possible d'administrer thérapeutiquement les composés de la présente invention sous forme de la substance chimique brute, il est préférable de présenter l'ingrédient actif sous forme d'une formulation pharmaceutique.

35 En conséquence, la présente invention propose en outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé

de la présente invention ou un de ses sels ou produit de solvatation pharmaceutiquement acceptable en association avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables et, facultativement, d'autres ingrédients 5 thérapeutiques et/ou prophylactiques.

Les formulations comprennent celles convenables pour l'administration orale, parentérale (y compris sous-cutanée, par exemple par injection ou au moyen d'un comprimé à dépôt, intradermique, intrathécal, 10 intramusculaire, par exemple par dépôt, et intraveineuse), rectale et topique (y compris dermique, buccale et sublinguale) ou sous une forme convenable pour l'administration par inhalation ou insufflation, bien que la voie convenant le mieux puisse dépendre, par exemple, de 15 l'état et de l'affection du receveur. Les formulations peuvent être présentées convenablement sous une forme posologique unitaire et peuvent être préparées par n'importe lequel des procédés bien connus dans le domaine de la pharmacie. Tous les procédés comprennent l'étape 20 consistant à mettre en association les composés ("ingrédients actifs") avec le support qui comprend un ou plusieurs ingrédients accessoires. En général, les formulations sont préparées en mettant uniformément et intimement en association l'ingrédient actif avec des 25 véhicules liquides ou des supports solides finement divisés ou bien avec ces deux types de supports et ensuite, si nécessaire, en façonnant le produit en la formulation désirée.

Les formulations convenables pour l'administration orale peuvent être présentées sous forme d'unités discrètes telles que des capsules, cachets ou comprimés (par exemple des comprimés à mâcher, en particulier pour une administration pédiatrique), chacun contenant une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; sous forme 30 d'une poudre ou de granules ; sous forme d'une solution ou d'une suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non

aqueux ; ou sous forme d'une émulsion liquide huile-dans-eau ou d'une émulsion liquide eau-dans-huile. L'ingrédient actif peut également être présenté sous forme d'un bol, d'un électuaire ou d'une pâte.

5 Un comprimé peut être préparé par compression ou moulage, facultativement avec un ou plusieurs ingrédients accessoires. Des comprimés produits par compression peuvent être préparés en comprimant dans une machine convenable l'ingrédient actif sous une forme à écoulement libre telle 10 qu'une poudre ou des granules, facultativement en mélange avec d'autres excipients classiques tels que des liants (par exemple un sirop, la gomme arabique, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxyméthylcellulose), des 15 charges (par exemple le lactose, le saccharose, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol), des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylèneglycol ou la silice), des agents de délitement 20 (par exemple la féculle de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique) ou des agents mouillants tels que le laurylsulfate de sodium. Des comprimés moulés peuvent être préparés en moulant dans une machine convenable un mélange 25 du composé pulvérisé humidifié avec un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent être facultativement enrobés ou entaillés et peuvent être formulés de manière à provoquer la libération lente ou contrôlée de l'ingrédient actif qui s'y trouve. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus dans ce domaine.

30 En variante, les composés de la présente invention peuvent être incorporés à des préparations liquides orales telles que des suspensions, solutions ou émulsions aqueuses ou huileuses, des sirops ou élixirs, par exemple. En outre, des formulations contenant ces composés 35 peuvent être présentées à l'état de produits secs destinés à une reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule

convenable avant utilisation. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le glucose/sirop de sucre, la 5 gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des matières grasses comestibles hydrogénées ; des agents émulsionnents tels que la lécithine, le mono-oléate de sorbitanne ou la gomme arabique ; des véhicules non aqueux 10 (qui peuvent comprendre des huiles comestibles) tels que l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propyléneglycol ou l'alcool éthylique ; et des conservateurs tels que le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique. Ces préparations peuvent 15 également être formulées à l'état de suppositoires, contenant par exemple des excipients classiques pour suppositoires tels que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les formulations pour l'administration parentérale comprennent des solutions injectables stériles aqueuses et non aqueuses qui peuvent contenir des antioxydants, des tampons, des agents bactériostatiques et des solutés qui rendent la formulation isotonique avec le sang du receveur choisi ; et des suspensions aqueuses et 20 non aqueuses stériles qui peuvent comprendre des agents de mise en suspension et des agents épaississants. Les formulations peuvent être présentées dans des récipients à dose unique ou doses multiples, par exemple des ampoules et flacons clos hermétiquement, et peuvent être stockées à 25 l'état séché par congélation (lyophilisé) nécessitant seulement l'addition d'un véhicule liquide stérile, par exemple de l'eau pour préparations injectables, immédiatement avant utilisation. Des solutions et suspensions injectables extemporanées peuvent être 30 préparées à partir de poudres, granules et comprimés stériles du type décrit précédemment.

Les formulations pour l'administration rectale peuvent être présentées à l'état de suppositoires avec les supports usuels tels que le beurre de cacao, une graisse dure ou le polyéthylèneglycol.

5 Les formulations pour l'administration topique dans la cavité buccale, par exemple pour l'administration buccale ou sublinguale, comprennent des tablettes comprenant l'ingrédient actif dans un excipient aromatisé tel que la saccharose et la gomme arabique ou la gomme 10 adragante, et des pastilles comprenant l'ingrédient actif dans un excipient tel que la gélatine et le glycérol ou le saccharose et la gomme arabique.

15 Pour l'administration topique à l'épiderme, les composés peuvent être formulés à l'état de crèmes, de gels, de pommades ou de lotions ou sous forme d'un timbre transdermique.

20 Les composés peuvent également être formulés à l'état de préparations pour dépôt. Ces formulations à longue durée d'action peuvent être administrées par implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou bien par injection intramusculaire. Ainsi, par exemple, les composés peuvent être formulés avec 25 des matières polymères ou hydrophobes convenables (par exemple sous forme d'une émulsion dans une huile acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés très faiblement solubles, par exemple sous forme d'un sel très faiblement soluble.

30 Pour l'administration intranasale, les composés de la présente invention peuvent être utilisés, par exemple, sous forme d'un liquide d'atomisation, d'une poudre ou de gouttes.

35 Pour l'administration par inhalation, les composés conformes à la présente invention sont délivrés convenablement sous forme d'un aérosol émis par pulvérisation par un récipient sous pression ou un nébuliseur, au moyen d'un agent propulseur convenable, par

exemple le 1,1,1,2-trifluoréthane (HFA 134A) et le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227), le dioxyde de carbone ou un autre gaz convenable. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose exacte peut être déterminée 5 en installant une valve destinée à délivrer une quantité mesurée. Les capsules et cartouches constituées, par exemple, de gélatine, destinées à être utilisées dans un inhalateur ou insufflateur peuvent être formulées de manière à contenir un mélange de poudres constitué d'un 10 composé de la présente invention et d'un excipient en poudre convenable tel que le lactose ou l'amidon.

En plus des ingrédients mentionnés particulièrement ci-dessus, les formulations peuvent comprendre d'autres agents classiques dans ce domaine en 15 rapport avec le type de formulation en question ; par exemple, les formulations convenables pour l'administration orale peuvent comprendre des agents aromatisants.

L'homme de l'art notera qu'une référence dans le 20 présent mémoire à un traitement s'étend à la prophylaxie ainsi qu'au traitement de maladies ou symptômes établis. En outre, on notera que la quantité d'un composé de la présente invention requise pour l'utilisation dans un traitement varie en fonction de la nature de l'affection 25 traitée et de l'âge et de l'état du patient et sera finalement laissée à la discrétion du médecin traitant ou vétérinaire. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement d'un patient humain adulte sont comprises habituellement dans l'intervalle de 0,02 à 30 5000 mg par jour, de préférence de 1 à 1500 mg par jour. La dose désirée peut être présentée convenablement en une dose unique ou de manière fractionnée en plusieurs doses administrées à des intervalles appropriés, par exemple sous forme de deux, trois, quatre ou plus de quatre doses 35 secondaires par jour. Les formulations conformes à la présente invention peuvent contenir 0,1 à 99 % de

l'ingrédient actif, convenablement 30 à 95 % pour les comprimés et capsules et 3 à 50 % pour les préparations liquides.

Le composé de la présente invention destiné à 5 être utilisé dans la présente invention peut être utilisé en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques, par exemple des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, des agents de blocage du canal calcium, des diurétiques du type thiazide, des antagonistes des 10 récepteurs d'angiotensine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ainsi, la présente invention propose dans un aspect supplémentaire l'utilisation d'une 15 association comprenant un composé de formule (I) et d'un agent thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Lorsque les composés de la présente invention sont utilisés en association avec d'autres agents thérapeutiques, les composés peuvent être administrés 20 successivement ou simultanément par n'importe quelle voie convenable.

Les associations mentionnées ci-dessus peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation sous forme d'une formulation pharmaceutique et, ainsi, des formulations pharmaceutiques comprenant une association 25 répondant à la définition précitée conjointement de manière optimale avec un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable constituent un aspect supplémentaire de la présente invention. Les différents constituants de ces associations peuvent être administrés successivement ou 30 simultanément dans des formulations pharmaceutiques séparées ou combinées.

Lorsqu'ils sont combinés dans la même formulation, on notera que les deux composés doivent être stables et compatibles l'un avec l'autre et les autres 35 constituants de la formulation et peuvent être formulés pour l'administration. Lorsqu'ils sont formulés séparément,

ils peuvent être fournis dans n'importe quelle formulation convenable, commodément d'une manière connue pour de tels composés dans ce domaine.

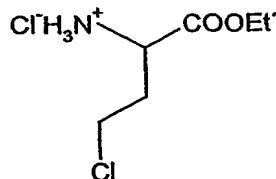
5 Lorsqu'un composé de la présente invention est utilisé en association avec un second agent thérapeutique actif contre la même maladie, la dose de chaque composé peut différer de celle administrée lorsque le composé est utilisé seul. Les doses appropriées seront aisément déterminées par l'homme de l'art.

10 Les composés de la présente invention peuvent être préparés au moyen des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme constituant une limitation de la présente invention.

15 Exemple 1 : bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-
butane-1-sulfonate de sodium)

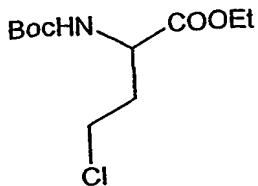
Etape 1 : Synthèse du chlorhydrate de 2-amino-4-chloro-1-éthoxycarbonylpropane

20



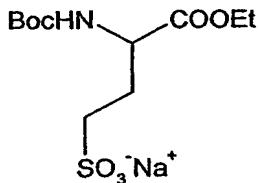
Une solution de 20 g de L-homosérine dans 50 ml
 25 d'éthanol absolu a été refroidie à 0°C et 121 ml (10 équivalents) de SOCl₂ ont été ajoutés goutte à goutte. Le mélange a été réchauffé à température ambiante et ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été traité avec Et₂O. Le précipité a été filtré et lavé trois fois avec Et₂O. Substance solide blanche : 31,2 g (92 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH : 7/3/0,5) 0,59.

30 Etape 2 : Synthèse du 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-chloro-butanoate d'éthyle



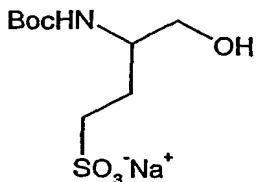
Le composé précédent (31,2 g) dissous dans 80 ml de DMF, a été refroidi à - 10°C, puis une solution de (Boc)₂O (37,1 g) dans 80 ml de DMF et 23,8 ml de Et₃N a été ajoutée. Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été partagé entre H₂O et Et₂O. La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Substance solide beige : 40,7 g (99 %).
 15 Rf (EtOAc/n-Hex : 3/1) 0,66.

Etape 3 : Synthèse du 3-tertibutoxycarbonylamino-3-éthoxy-carbonylpropane-1-sulfonate de sodium



25 Le composé précédent (10,8 g) a été dissous dans un mélange de 150 ml de dioxanne/150 ml de H₂O et 6,1 g de NaI et 25,6 g de Na₂SO₃ ont été ajoutés. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 15 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans EtOH (250 ml). Le précipité a été éliminé et le filtrat a été évaporé sous vide. Une poudre blanche a été obtenue ; 12 g (89 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 8/2) 0,18.

Etape 4 : Synthèse du 3-tertibutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de sodium



L'ester précédent (10 g) a été dissous dans 125 ml de EtOH absolu et 125 ml de THF anhydre, puis 5,1 g de LiCl anhydre et 4,9 g de NaBH₄ ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant 17 heures à température ambiante. De l'acide acétique (60 ml) a été ajouté à 0°C et le mélange a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH dans le rapport 8/2. Substance solide blanche : 7,16 g (82 %). Rf (EtOAc/MeOH : 7 / 3) 0,32.

Etape 5 : Synthèse du 4-acétylsulfanyl-3-tertiobutoxy-carbonylaminobutane-1-sulfonate de sodium



25

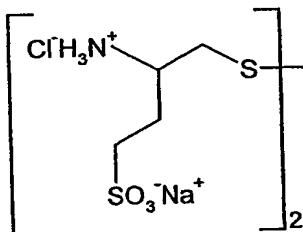
Une solution de 13 g de triphénylphosphine dans du THF anhydre (170 ml) a été refroidie à 0°C et 10 ml d'azodicarboxylate de diisopropyle ont été ajoutés. La solution a été agitée pendant 45 minutes à la même température. Une solution de l'alcool précédent (7 g) dans du THF (125 ml) + du DMF (40 ml) a été ajoutée et a été suivie, 15 minutes plus tard, par 4 ml de CH₃COSH et le mélange a été agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans EtOAc et lavé avec une solution de NaHCO₃ (à 10 %), H₂O et de la saumure et a été déshydraté sur Na₂SO₄.

Après évaporation, un mélange n-hexane/EtOAc a été ajouté et le précipité a été éliminé. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange n-Hex/EtOAc dans le rapport 4 : 1. Produit huileux : 8,4 g (80 %).
5 Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 8/2) 0,20.

Etape 6 : Synthèse du bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium) .

10

15



350 mg du composé précédent ont été chauffés au reflux avec 15 ml de HCl 6 N pendant 3 heures. La solution 20 a été évaporée sous vide et le résidu a été dissous dans un mélange EtOH/H₂O dans le rapport 1/4 et a été traité avec une solution d'iode jusqu'à observation d'une couleur jaune persistante. La solution a été évaporée et le composé final 25 a été précipité avec Et₂O. Substance solide blanche hautement hygroscopique : 200 mg (80 %).

En variante, le composé mère peut être préparé à partir du composé à fonction thiole libre de la manière suivante :

7,0 g de EC33 sont dissous dans 100 ml de 30 méthanol sous agitation. Une solution de 7,32 g d'iode dans 100 ml de méthanol est ajoutée goutte à goutte jusqu'à cessation de la décoloration. Le précipité résultant est filtré et lavé avec des volumes de 20 ml de méthanol jusqu'à ce que les liquides de lavage soient incolores. Le 35 précipité est lavé à l'éther et séché sous pression réduite, ce qui donne 4,1 g d'une substance solide blanche.

$[\alpha]_D^{20} = + 194,5$ eau, $c = 1,33$;

Calculé % C 26,07, H 5,47, N 7,60, O 26,05,
S 34,81

Trouvé % C 25,61, H 5,60, N 7,39, O 25,99,

5 S 33,50 ;

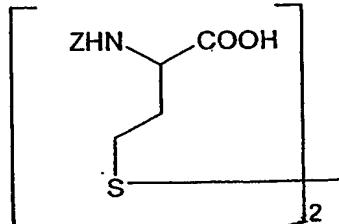
RMN (D_2O , 400 MHz) : δ 2,1 (m, 2H, $CH_2\beta$) ; 2,85
(dd, 1H, $CH_2\gamma$) ; 2,95 (t, 2H, $CH_2\beta'$) ; 3,10 (dd, 1H, $CH_2\gamma$) ;
3,70 (m, 1H, CH α).

10 $R_f = 0,26$ dans un mélange isopropanol/eau/acide acétique dans le rapport 8/2/1, volume/volume/volume.

Exemple 2 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-butane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle)

Etape 1 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystine

15

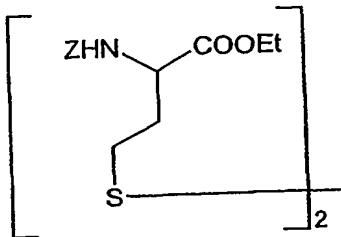


20

De la L-homocystine (5 g) a été dissoute dans un mélange (80 ml) de dioxane/ H_2O . A $0^\circ C$ et sous agitation, une quantité de 1,52 g (2,1 équivalents) de NaOH et une solution de 7,8 g (2,4 équivalents) de chloroformate de benzyle dans 40 ml de dioxane ont été ajoutées. Le pH a été maintenu à 9 par addition d'une solution de NaOH 1 M. Après agitation pendant 2,30 heures à température ambiante, 100 ml de H_2O ont été ajoutés et le précipité blanc a été soumis à une extraction avec Et_2O (2 x 50 ml). La phase aqueuse a été acidifiée à pH 1 et le précipité a été soumis à une extraction avec $EtOAc$ (4 x 80 ml). La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 10,2 g (100 %).

Etape 2 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystinate d'éthyle

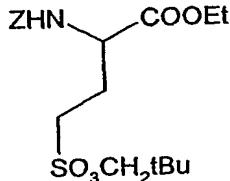
5



10 De la Z-L-homocystine (10 g), a été dissoute dans 150 ml de EtOH absolu. Une solution de 1 ml de SOCl_2 dans CH_2Cl_2 (17 ml) a été ajoutée à 0°C et le mélange a été chauffé au reflux pendant 4 heures. Le mélange a été évaporé sous vide et le résidu a été dissous dans CH_2Cl_2 .
 15 La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Pâte jaune : 9 g (80 %).
 Rf (EtOAc/cHex : 1/1) 0,59.

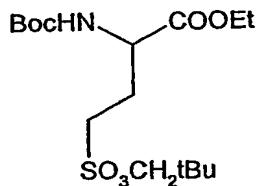
Etape 3 : 2-benzyloxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle

20



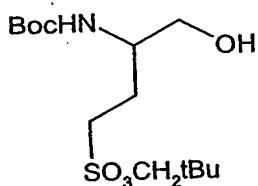
Le composé précédent (9 g) a été dissous dans un mélange de CCl_4 /EtOH et du Cl_2 gazeux a été passé par barbotage à travers le mélange pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide, on a obtenu une pâte de couleur jaune que l'on a dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 . Puis, 3,48 g d'alcool néopentylique et 5,85 ml de Et_3N ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant une nuit, évaporé sous vide et purifié par chromatographie sur du gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/cHex dans le rapport 1/4. 11,2 g d'une substance solide blanche ont été obtenus (90 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/4) 0,16.

Etape 4 : 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle



Le composé précédent (5,2 g) a été dissous dans 30 ml de EtOAc et une solution de 4,07 g de Boc₂O dans 30 ml de EtOAc et 400 mg d'un catalyseur à 10 % de Pd/C ont 10 été ajoutés. Le mélange a été agité sous une pression de H₂ de 250 kPa à 40°C pendant 48 heures. Le mélange a été filtré sur de la Celite et la phase organique a été évaporée sous vide (100 %). R_f (EtOAc/cHex : 1/4) 0,79.

Etape 5 : 3-tertiobutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)



Le composé précédent (2,44 g) a été dissous dans 120 ml d'un mélange THF/EtOH dans le rapport 50/50. La solution a été refroidie à - 10°C sous atmosphère inerte et 25 1,09 g (4 équivalents) de LiCl et 0,97 g (4 équivalents) de NaBH₄ ont été ajoutés. Après un temps de 15 minutes à - 10°C, le mélange a été agité à température ambiante pendant 60 heures. Puis 20 ml de AcOH ont été ajoutés et le mélange a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissous 30 dans 400 ml de EtOAc, lavé avec de l'eau et de la saumure et déshydraté sur Na₂SO₄. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH/cHex dans le rapport 1/1/4 (R_f 0,20) : 2,1 g (99 %).

Etape 6 : 3-tertiobutyloxycarbonylamino-4-acétylsulfanylbutane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)

5

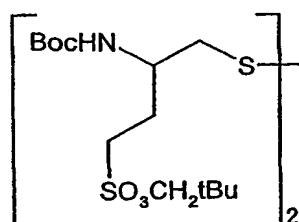


Le composé précédent (0,965 g) dans 10 ml de CHCl₃ a été refroidi à - 10°C et 1,07 ml de Et₃N et 0,44 ml de CH₃SO₂Cl dans 4 ml de CHCl₃ ont été ajoutés successivement. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1,5 heure. Puis 40 ml de CHCl₃ ont été ajoutés et la phase organique a été lavée à 0°C avec une solution à 10 % de NaHCO₃, H₂O, HCl 1 N, H₂O et de la saumure et a été déshydratée sur Na₂SO₄. Après filtration et évaporation, le produit brut (Rf (EtOAc/AcOH/cHex : 1/1/4) = 0,41) a été dissous dans 15 ml de DMF et, à - 10°C, une quantité de 0,65 g de CH₃COSK a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant deux jours à température ambiante. Le solvant a été évaporé sous vide et un résidu orange a été obtenu.

Chromatographie sur du gel de silice : éluant EtOAc/cHex dans le rapport 1/4 (Rf = 0,15) ; substance solide blanche : 0,64 g (57 %).

Etape 7 : 4,4'-dithiobis-(3-tertiobutyloxycarbonylamino-butane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle

30



Le composé précédent (0,25 g) a été dissous dans un mélange EtOH/THF dans le rapport 2/1. Puis 60 mg de NaOH

dissous dans 1 ml de H₂O ont été ajoutés. Le mélange a été agité tout en y faisant barboter du O₂ pendant 12 heures. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans un mélange de 40 ml de H₂O/40 ml de EtOAc et a été acidifié 5 à pH 1. La phase organique a été isolée, lavée, déshydratée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 0,178 g (80 %). Rf (EtOAc/MeOH/cHex : 1/1/4) 0,28.

Etape 8 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-10 aminobutane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle

Le disulfure précédent (0,17 g) a été dissous dans 6 ml de CH₂Cl₂ et 6 ml de CF₃CO₂H ont été ajoutés. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures et évaporé sous vide. Le résidu a été lavé avec Et₂O. 15 Substance solide blanche : 0,17 g (100 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 7/3) 0,47.

$$[\alpha]_D^{19} = + 24,8 \text{ c} = 0,995 \text{ dans EtOH 95 \%}$$

¹H-RMN (DMSO) : δ 0,90 (s, 9H, tBu) ; 2,1 (m, 2H, CH₂β) ; 2,70-2,75 (m, 1H, CH₂β') ; 2,80-2,90 (dd, 1H, CH₂β') ; 20 3,00-3,10 (dd, 1H, CH₂α) ; 3,50 (m, 3H, CH α et CH₂γ) ; 3,90 (s, 2H, CH₂γ') ; 8,1 (s, 2H, NH₃⁺)

Ce composé peut être converti en la molécule mère ou d'autres formes de sels convenables par des procédés connus dans ce domaine. Par exemple, pour la conversion en 25 la molécule mère, 40 mg de RB 151 sont dissous dans 2 ml d'eau. 5 ml d'éther sont ajoutés, puis un volume de 0,12 ml d'une solution aqueuse hydroxyde de sodium (1M) est ajouté goutte à goutte. La phase aqueuse devient laiteuse et ensuite se clarifie rapidement. Le mélange est agité pendant 30 minutes et la phase organique est séparée. La 30 phase aqueuse est lavée trois fois avec 5 ml d'éther. Les phases organiques réunies sont déshydratées sur du sulfate de sodium, puis concentrées sous vide, ce qui donne une poudre amorphe en un rendement de 98 %.

$[\alpha]_D^{19} = + 42,3$ c = 0,992 dans EtOH 95 %

^1H -RMN (DMSO) : δ 0,90 (s, 9H, tBu) ; 1,65-1,75 (m, 1H, $\text{CH}_2\beta$) ; 1,90-2,00 (m, 1H, $\text{CH}_2\beta$) ; 2,70-2,75 (m, 1H, $\text{CH}_2\beta'$) ; 2,80-2,90 (m, 1H, $\text{CH}_2\beta'$) ; 3,00-3,10 (m, 1H, $\text{CH}_2\alpha$) ; 3,35-3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\gamma$) ; 3,80 (s, 2H, $\text{CH}_2\gamma'$)

5 EXEMPLE D'ACTIVITE BIOLOGIQUE

Effet sur la pression sanguine chez le rat

Des rats rendus hypertensifs avec un sel d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) ont été obtenus 10 d'après Pham, I. et al. (1993) J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 1339-1347, avec les modifications suivantes : sous anesthésie au pentobarbital, une néphrectomie unilatérale a été réalisée chez des rats Wistar Kyoto mâles (300 g) et une pastille de 50 g de DOCA a été implantée par voie sous-15 cutanée. Après l'intervention chirurgicale, les rats ont été nourris avec un aliment classique pour rats et l'eau de boisson a été additionnée de 0,9 % de NaCl et 0,2 % de KCl. Une hypertension est apparue 3 semaines après l'intervention chirurgicale.

20 Pour l'enregistrement de la pression sanguine artérielle, les rats ayant reçu le sel de DOCA ont été anesthésiés avec du pentobarbital sodique (50 mg/kg par voie i.p., Sentravet Laboratory, Planoët, France), un cathéter d'artère fémorale (PE₅₀) rempli de sérum 25 physiologique héparinisé (250 U/ml) a été inséré, puis a été passée sous la peau et sorti au niveau de la nuque. Un ressort métallique flexible a été fixé au crâne et au cou du rat et connecté à des rotules à deux canaux montés directement au-dessus de la cage. Cette configuration a 30 permis le mouvement libre du rat à l'intérieur de la cage. Puis chaque rat a reçu une injection intramusculaire de 0,1 ml de pénicilline-streptomycine (50 000 UI/ml, Boehringer Mannheim, GmbH - Allemagne) et a été abandonné pour son rétablissement pendant au moins 24 heures avant 35 l'expérience. La pression sanguine artérielle moyenne a été enregistrée de manière continue pendant toute cette

expérience en utilisant un transducteur de pression COBE CDX III (Phymep, Paris, France) connecté au système MacLab (Phymep, Paris, France) constitué d'une unité technologique MacLab et d'un logiciel Chart fonctionnant sur un 5 ordinateur MacIntosh.

Le composé de l'Exemple 1 a été administré aux rats par gavage oral dans de l'eau à 15 mg/kg. De la manière indiquée sur la figure 1, la pression sanguine artérielle moyenne a été réduite de 3680 Pa, 4,5 heures 10 après l'administration.

La demande dont cette description et les revendications font partie peut être utilisée comme base de priorité en ce qui concerne n'importe quelle application ultérieure. Les revendications d'une telle application 15 ultérieure peuvent être destinées à n'importe quelle caractéristique nouvelle ou association de caractéristiques nouvelles décrites dans le présent mémoire. Ces revendications peuvent être sous forme de revendications de produit, de composition, de procédé ou d'utilisation et 20 peuvent comprendre, à titre d'exemple et non à titre limitatif, une ou plusieurs des revendications suivantes.

REVENDICATIONS

1. Un composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

4,4'-dithiobis-(sel de sodium d'acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ;

4,4'-dithiobis-((2,2-diméthylpropyle)3-aminobutane-1-sulfonate).

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en 10 thérapeutique.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant la revendication 1.

4. Utilisation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à 15 la production d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou directement liées.

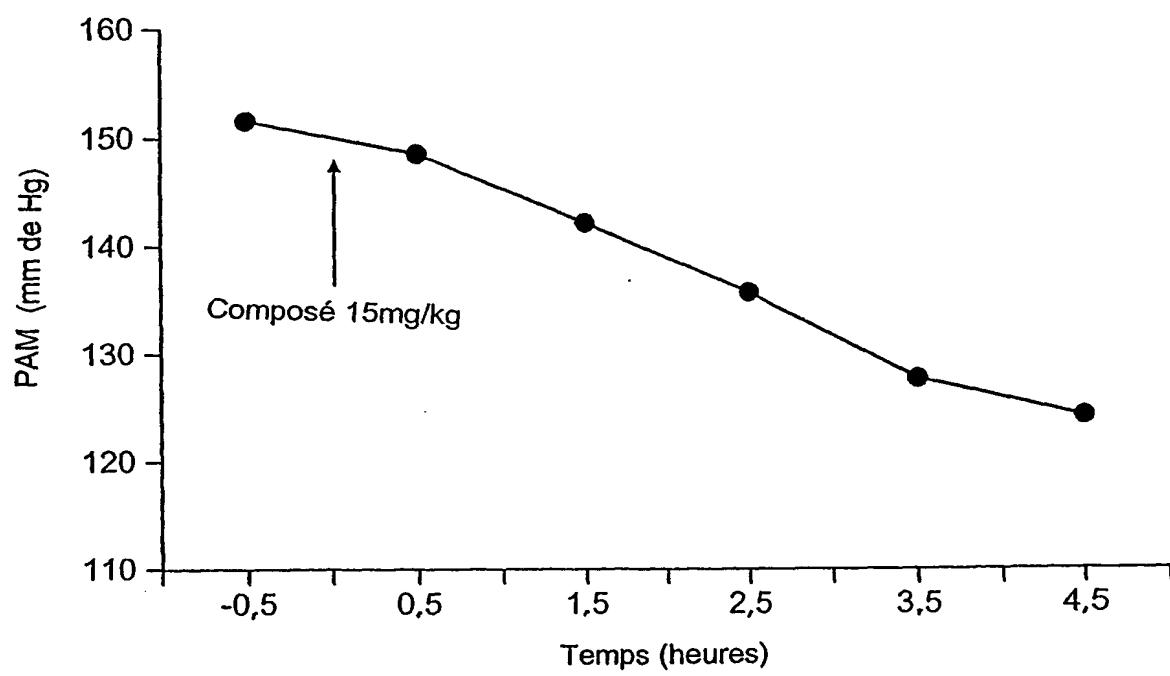


FIG. 1